

Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina

Analysis of after-vaccination side-effects occurred in Teresina

Análisis de los eventos adversos pós vacunas ocurridos en Teresina

Telma Maria Evangelista de Araújo

Doutora em Enfermagem. Professora Adjunta da UFPI, Teresina, PI e NOVAFAPI. Membro do Núcleo de Estudos em Saúde Pública NESP/UFPI.

Endereço para Contato:

Rua Território Fernando Noronha, 2050, Bl F ap. 104. Aeroporto. Teresina /PI CEP: 64007-250
telmalys@yahoo.com.br

Patrícia Maria Gomes de Carvalho

Mestranda em Enfermagem pela UFPI, Teresina, PI
patriciamg@hotmail.com

Raimunda Damasceno Ferreira Vieira

Enfermeira. Especialista em Saúde Pública e Políticas Públicas. Coordenadora do Programa Estadual de Imunização da SESAPI, Teresina, PI.
dada@yahoo.com.br

RESUMO

Este estudo trata do perfil dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina em 2006. Os dados foram coletados mediante a aplicação de formulário com 73 participantes em 18 Unidades Básicas de Saúde. Os resultados mostram que as vacinas que mais produziram eventos adversos foram a tetravalente, BCG e DPT. Os eventos mais frequentes foram: febre, episódio hipotônico hiporresponsivo, irritabilidade e manifestações locais moderadas. Dentre as condutas adotadas pelos profissionais de saúde, aproximadamente 80% foram adequadas. Os menores de ano foram os mais acometidos pelos eventos. Todos os eventos evoluíram para a cura. Conclui-se que a ação de vacinação ainda continua requerendo capacitação constante dos profissionais da área. Sugere-se aprofundar o conhecimento com relação ao manejo, diagnóstico, investigação e tratamento.

Descritores: Vacinas; Efeitos adversos; Epidemiologia.

ABSTRACT

This study focuses the profile of the adverse events after-vaccine occurrences in Teresina in 2006. The data had been collected by means of the form application with 73 participants in 18 Basic Units of Health. The results show that the vaccines that had more produced events adverse had been tetravalente, BCG and DPT. The events most frequent had been: fever, hiporresponsivo hypotonic episode, moderate irritability and local manifestations. Amongst the behaviors adopted for the health professionals, 80% had been approximately adjusted. The year minors had been accomitted by the events. All the events had evolved for the cure. It was concluded that the action of vaccination still continues requiring constant qualification of the professionals of the area. It is suggested to deepen the knowledge with relation to the handling, diagnosis, inquiry and treatment.

Descriptors: Vaccines; Adverse effect; Epidemiology.

RESUMEN

El presente estudio trata del perfil de las ocurrencias adversas de la después-vacuna en Teresina en 2006. Los datos fueron recogidos por medio del uso un formulário a lo cual participaron 73 personas en 18 unidades básicas de salud. Los resultados demuestraron que las vacunas que tenían más ocurrencias adversas fueran la tetravalente, BCG y DPT. Las ocurrencias más frecuentes fueran: fiebre, episodio hipotónico hiporresponsivo, irritabilidad moderada y manifestaciones locales. Entre los comportamientos adoptados por los profesionales de salud, 80% fueran ajustados aproximadamente. Los menores de edad del año habían sido acometidos por los acontecimientos. Todos los acontecimientos fueran desarrollados para la cura. Se hay concluydo que la acción de la vacunación todavía continúa requiriendo la calificación constante de los profesionales de la área. Se sugiere para profundizar el conocimiento en relación a la dirección, a la diagnosis, a la investigación y al tratamiento.

Descriptores: Vacunas; Efecto nocivo; Epidemiología.

Araújo TME, Carvalho PMG, Vieira RDF. Análise dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos em Teresina. Rev Bras Enferm 2007 jul-ago; 60(4):444-8.

1. INTRODUÇÃO

A prática de vacinação sempre foi assumida como uma medida de Saúde Coletiva que oferece proteção específica à população, contra determinadas doenças transmissíveis. Porém, não se pode negar que a descoberta e o desenvolvimento das primeiras vacinas acarretaram riscos, exigindo bastante coragem dos profissionais que estavam envolvidos com a atividade de vacinação à época. Nota-se isto na iniciativa fracassada de imunização proposta por Oswaldo Cruz, que, ao tentar controlar a varíola

Submissão: 04/05/2007

Aprovação: 03/07/2007

através da vacinação obrigatória, ocasionou vários conflitos eclodindo na Revolta da Vacina. Assim, é que se explica a história da vacinação com episódios que vão desde a aceitação à repugnância^(1,2).

O Programa Nacional de Imunização (PNI), com o objetivo de contribuir para o controle e/ou erradicação dos agravos evitáveis por imunizantes vem oferecendo, de forma sistemática, vacinas contra muitas doenças transmissíveis, na rotina das unidades de saúde e mediante realização de campanhas, além de vacinas que são realizadas somente nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs), em situações particulares, como nos casos de hipersensibilidade às vacinas da rotina ou em algumas situações de imunodepressão.

A despeito do alto padrão de segurança das vacinas, elas, assim como quaisquer outros produtos biológicos, não estão totalmente livres de produzir eventos adversos, porém os riscos de complicações graves são muito menores do que os produzidos pelas doenças contra as quais protegem, além do que a investigação insuficiente pelos profissionais de saúde leva-os a atribuir às vacinas, muitos eventos que não lhe são próprios ou que têm apenas alguma associação temporal com a sua administração^(3,4).

Enquanto existia grande incidência de doenças imunopreveníveis no Brasil, o PNI voltava-se exclusivamente para o seu controle. Pouco se discutia sobre a segurança das vacinas e sobre os eventos adversos por elas provocados. As décadas de 1980 e 1990 caracterizam-se pelo sucesso dessa atuação, resultando na queda das incidências de doenças evitáveis por vacinação e o início da organização de um sistema de vigilância de eventos adversos pós-vacinais⁽²⁾.

Com o objetivo de conhecer melhor a incidência dos eventos adversos pós-vacinais e desencadear medidas de controle é que o PNI implantou o Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-vacinação (SI-EAPV), em 1991, que visa notificar, investigar, acompanhar e padronizar condutas adequadas diante das ocorrências⁽³⁾.

Apesar do PNI se constituir em um programa de grande respaldo perante a comunidade médica e população em geral, com o controle de algumas doenças evitáveis por imunizantes, começam a emergir dúvidas na população se a vacinação é benéfica ou se seria apenas um risco desnecessário expor-se, por exemplo, a um vírus vivo de uma doença já erradicada. Esse pensamento acaba sendo preocupante, pois ao se interromper o esquema vacinal acaba-se permitindo e facilitando o retorno dessas doenças, podendo chegar a situações epidêmicas⁽⁵⁾.

Não obstante muitos eventos adversos pós-vacinais sejam intercorrências devidas ao acaso, o aumento da sua frequência deve ser investigado. Neste sentido, deve-se centrar a investigação nos fatores relacionados à vacina (incluindo o tipo ou cepa, o número e o meio de cultivo dos microorganismos, o processo de inativação ou atenuação, adjuvantes, estabilizadores ou substâncias conservadoras); nos fatores relacionados aos vacinados (incluindo idade, sexo, doses prévias da vacina, doença anterior devida ao agente causal, anticorpos adquiridos passivamente por via transplacentária, doenças concomitantes e deficiência imunitária) e nos fatores relacionados à administração, que são reservados à agulha, seringa, local de administração, via de administração⁽³⁾.

Os eventos adversos pós-vacinais podem ser divididos em dois grupos: complicações ou reações não imunológicas e imunológicas. As reações não imunológicas são complicações já esperadas, embora sua intensidade e frequência sejam variáveis, como dor ou convulsão. Outros são conseqüentes às falhas durante o processo de produção das vacinas e das técnicas de aplicação. As reações imunológicas podem ocorrer em pacientes com comprometimento imunológico e ocorrem quando se faz a administração de vacinas vivas^(6,7).

Com relação às reações de hipersensibilidade em indivíduos alérgicos, são relacionadas a resíduos de linhas celulares ou embriões em que se cultivam os vírus vacinais ou substâncias utilizadas nos meios de cultura, além de substâncias agregadas durante a preparação e purificação das vacinas, como antibióticos, preservativos, estabilizantes ou adjuvantes. Por

outro lado, as reações imunológicas adversas, que se observam em indivíduos normais, parecem estar relacionadas com a natureza do antígeno ou com a via de administração. Supõe-se neste caso, haver um fator individual de suscetibilidade a complicações, como artrite, eritema multiforme, trombocitopenia, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite⁽¹⁾.

Deste modo, frente ao aparecimento de qualquer evento adverso pós-vacinal, com manifestação de moderada a grave, deve-se proceder à análise de forma adequada, visto que muitos deles ocorrem em associações apenas temporais com a vacina, pois a grande frequência de quadros infecciosos e de natureza alérgica na população, assim como, quadros neurológicos que aparecem repentinamente, com ou sem vacinação, tornam inevitáveis estas associações temporais, especialmente em crianças. Em quaisquer destes casos, estes eventos devem ser diagnosticados mediante anamnese e exame clínico, tratados, notificados, e orientados em relação às vacinações subsequentes⁽³⁾.

Embora haja uma ampla divulgação do Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-vacinais – SI-EAPV, a subnotificação, a má qualidade da informação e a investigação insuficiente ainda são muito presentes, dificultando uma tomada de conduta adequada diante dos casos, além de favorecer o descrédito da vacinação por parte de quem é vacinado e dos próprios profissionais de saúde, que atribuem às vacinas eventos que não lhe são próprios ou são apenas temporalmente associados.

Diante destas considerações, propôs-se traçar o perfil dos eventos adversos pós-vacinais ocorridos na clientela atendida nas Unidades Básicas de Saúde de Teresina no ano de 2006.

2. METODOLOGIA

O presente estudo se configura como um inquérito epidemiológico⁽⁸⁾, realizado nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Teresina no ano 2006, com a clientela de todas as faixas etárias destas UBS, que apresentou eventos adversos pós-vacinais no período do estudo (n = 73). Foram selecionadas intencionalmente todas as Unidades Básicas de Saúde de uma Regional de Teresina (18), por serem de mais fácil acesso e por se constituírem em campos de estágio para os alunos da graduação em enfermagem, que seriam os pesquisadores de campo do estudo.

Após aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí e pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição onde o estudo foi desenvolvido, e assinatura prévia do termo de consentimento pelos participantes, procedeu-se a coleta dos dados, mediante entrevista com o preenchimento de um formulário, cuja construção teve como base a ficha de notificação padrão do PNI. Os dados foram coletados pelas próprias pesquisadoras e alunos da graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Piauí, após receberem treinamento.

Todas as pessoas que receberem vacinas nas Unidades Básicas de Saúde do estudo, no período da pesquisa, foram orientadas a procurá-las frente ao aparecimento de algum evento adverso, para que fossem adotadas as condutas necessárias. As funcionárias da sala de vacina também receberam orientações para indagar sobre possíveis eventos ocorridos na última dose de vacina administrada aos vacinados. Os agentes comunitários da área foram sensibilizados para a busca ativa, por ocasião das visitas domiciliares. As autoras do estudo, com o apoio dos estudantes de enfermagem, fizeram busca ativa nos consultórios das unidades de saúde estudadas.

Ressalta-se que as manifestações graves apresentadas foram encaminhadas aos médicos das respectivas UBS e posteriormente as fichas de notificação dos eventos por eles preenchidas foram observadas pelas pesquisadoras, para análise da conduta diante dos casos. Assim, a conduta dos profissionais frente aos eventos adversos moderados e graves foi classificada em adequada e inadequada. As ações coerentes com no mínimo 80% do preconizado pelo Ministério da Saúde classificaram-se como adequadas e as que estavam abaixo de 80%, como inadequadas.

Para a análise dos dados foi utilizado o *Software* SPSS, versão 9.0. Ressalta-se que antes, fez-se uma revisão dos formulários. As respostas das perguntas abertas foram agrupadas de acordo com a sua frequência. Na análise estatística foram utilizadas medidas simples como: distribuição de frequências e percentuais, sendo que os dados mais significativos foram apresentados em tabelas e gráficos. A discussão dos achados foi feita com base na literatura de apoio do PNI.

3. RESULTADOS

Ao iniciar a apresentação dos resultados cabe destacar que as 18 Unidades Básicas de Saúde observadas vacinaram, na rotina no ano de 2006, aproximadamente dez mil pessoas, sendo que o volume de atendimento varia de uma USB para outra. Ressalta-se que dentre o total de vacinados foram observados apenas 73 casos de eventos adversos classificados como moderados a graves.

A seguir apresentam-se as vacinas que causaram os eventos adversos observados no estudo:

Dentre os 73 eventos adversos levantados, a vacina que contribuiu com o maior percentual, foi a tetravalente (63,0%), seguida da BCG (19,1%) e DPT (13,7%). As vacinas Hepatite B, VTV e Febre amarela apareceram com 1,4% cada.

De acordo com a tabela 1, pôde-se observar que dentre o total dos

eventos adversos associados à vacina tetravalente nas 46 crianças, foram mais frequentes: febre acima de 39°C (76,0%), episódio hipotônico hiporresponsivo (32,6%), irritabilidade e manifestações locais moderadas (13,0%). A categoria outros foi representada por febre < 39°C, vômitos, dor, rubor, edema e calor local. A média de eventos por pessoa foi igual a 1,67.

Dentre os 73 eventos investigados, 14 foram associados ao BCG, dos quais teve destaque a linfadenopatia regional não supurada com 42,8%, seguida de abscesso subcutâneo quente (14,3%) sendo os demais de ocorrência menos significativas. Na categoria outros apareceram vermelhidão, dor e calor local.

A tabela 3 mostra que os eventos adversos mais frequentes dentre os dez decorrentes da administração da vacina DPT foram febre superior a 39°C e manifestações locais moderadas, com 40% cada.

A tabela 4 mostra que a faixa etária menor de um ano foi a que apresentou maior incidência de eventos pós-vacinais (81,0%). Por outro lado, os maiores de onze anos foram os que apresentaram menor incidência (1,3%).

4. DISCUSSÃO

A vacina tríplice bacteriana (DPT), contra difteria, coqueluche e tétano, cuja administração é indicada para os menores de sete anos e a quádrupla bacteriana ou tetravalente (DTP + Hib) administrada aos menores de ano, são as que mais têm causado eventos adversos, devido ao componente

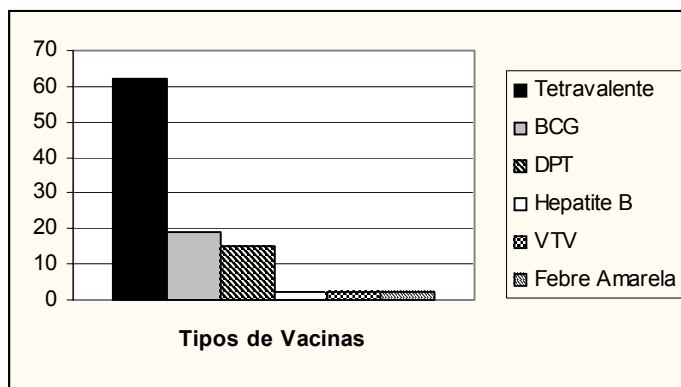


Gráfico 1. Distribuição percentual das vacinas que causaram os eventos adversos.

Tabela 1. Distribuição dos EAPV da tetravalente apresentados pela população do estudo no ano de 2006.

Eventos Adversos	n	%
Febre > 39°C	35	76,0
Episódio hipotônico-hiporresponsivo	15	32,6
Irritabilidade	6	13,0
Manifestações locais	6	13,0
Hipoatividade	4	8,7
Crises Convulsivas	1	2,1
Vômitos	1	2,1
Abscesso subcutâneo	1	2,1
Outros	7	15,2

Tabela 2. Distribuição dos EAPV produzidos pela vacina BCG no grupo estudado.

Eventos	n	%
Linfadenopatia regional não-supurada	6	42,8
Abscesso cutâneo quente	2	14,3
Úlcera > 1 cm	1	7,2
Abscesso subcutâneo frio	1	7,2
Outros	4	28,5

Tabela 3. Distribuição dos EAPV causados pela vacina DPT na população do estudo.

Eventos Adversos	n	%
Febre > 30°C	4	40,0
Manifestações locais moderadas	4	40,0
Abscessos cutâneos	1	10,0
Irritabilidade	1	10,0
Outros	3	30,0

Tabela 4. Distribuição dos EVPV por faixa etária.

Faixas Etárias	n	%
< 1 ano	60	81,0
1 - 4 anos	11	15,3
5 - 11 anos	2	2,5
> 11 anos	1	1,3

pertussis. Estes eventos embora ocorram raramente, podem ser graves⁽⁹⁾.

Estudos destacam que é comum a ocorrência de eventos adversos em associação temporal com a vacinação, porém sem relação causal, especialmente os eventos neurológicos, como a síndrome de West, que se manifesta nas crianças entre três e nove meses de idade, período coincidente com a aplicação de várias vacinas. Ainda com relação aos eventos neurológicos, muitos são indevidamente atribuídos pelos profissionais, à vacina DTP, haja vista que pesquisas realizadas pelo Comitê de Doenças Infecciosas da American Academy of Pediatrics – ACIP⁽¹⁰⁾ afirmam que não existe associação entre lesões permanentes do cérebro e a referida vacina.

Os resultados desta investigação foram concordantes com muitas outras, ao observar que a vacina tetravalente leva a ocorrência de vários eventos adversos, principalmente nas primeiras 48 horas após sua aplicação. Porém, na maioria das vezes são benignos e fugazes. De acordo com o Ministério da Saúde⁽⁶⁾, a incidência de alguns eventos adversos após a administração da tetravalente e da DPT, tais como febre baixa a moderada e manifestações locais leves é muito alta, ocorrendo em 50% das doses aplicadas.

As reações locais (vermelhidão, calor e edema, acompanhadas ou não de dor) ocorrem entre 30 a 50% das crianças, podem ou não comprometer transitoriamente a movimentação do membro e não impedem o prosseguimento da vacinação, cabendo destacar que a sua frequência aumenta com a aplicação de doses subsequentes⁽¹¹⁻¹³⁾. Porém, as reações parecem ser mais influenciadas pela idade que pela dose da vacina⁽¹⁴⁾.

Este estudo reafirmou o fato de não ser rara a frequência do evento adverso conhecido como episódio hipotônico-hiporresponsivo (EHH), cuja característica é a instalação súbita de quadro clínico constituído por palidez, diminuição ou desaparecimento do tônus muscular e diminuição ou ausência de resposta a estímulo, manifestando-se nas 48 horas (geralmente nas primeiras 6 horas) que se seguem à aplicação da vacina. Pode durar desde alguns minutos até um dia ou mais. Os sinais e sintomas são cianose, depressão respiratória, sono prolongado e perda de consciência. A conduta é notificar, investigar e fazer tratamento de suporte utilizando, nas doses subsequentes, a DTP acelular^(15,16).

Com relação à vacina BCG pode causar eventos adversos locais, regionais ou sistêmicos. Na maioria das vezes são decorrentes do tipo de cepa utilizada, quantidade de bacilos administrados, técnica de aplicação e presença de imunossupressão congênita ou adquirida. Porém os eventos adversos locais e regionais encontrados neste estudo, tais como, úlcera maior do que um centímetro, abscesso e linfadenopatia regional, podem ser decorrentes da técnica incorreta na aplicação da vacina, quase sempre relacionada à administração profunda ou a aplicação de doses concentradas por falta de homogeneização ou ainda pelo uso de agulha de calibre superior ao recomendado⁽⁶⁾.

Nos casos em que aparecem úlceras com diâmetro maior que um cm e abscessos subcutâneos frios, administram-se isoniazida até a regressão completa do evento, (10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia). Evitar o uso de pomadas, antibióticos ou anti-sépticos nas úlceras e garantir limpeza local^(3,16). Quanto aos abscessos subcutâneos quentes, a conduta indicada é a mesma para qualquer processo infeccioso inespecífico da pele. Com relação à linfadenopatia regional não supurada, não puncionar e não administrar isoniazida, apenas observar a evolução até o seu desaparecimento, o que ocorre geralmente dentro de, no máximo, quatro meses.

Registra-se com particularidade, um aspecto encontrado neste estudo e em estudos semelhantes, que diz respeito à alta frequência dos eventos adversos, na faixa etária menor de um ano, em relação às demais. Possivelmente a imaturidade imunológica contribua para estes valores significativos. Entretanto, é evidente a associação de maior percentual de eventos adversos nos menores de um ano a uma maior quantidade de vacinas preconizadas pelo PNI para esta faixa etária, somando-se ao fato de serem aplicadas durante um período de suas vidas em que são mais vulneráveis a algumas condições clínicas, por terem sistema imunológico ainda imaturo^(12,16).

Destaca-se que até completar um ano de vida, a criança recebe na rede

básica de saúde, sete diferentes tipos de imunobiológicos, sendo que três destes são administrados em três doses, e um, em duas doses, isto é, em momentos distintos, perfazendo um total de 13 doses, além daquelas recebidas por ocasião das campanhas. No período entre um e cinco anos de idade, a criança recebe apenas duas doses de reforço: uma da vacina DTP e uma da vacina VTV, além das vacinas oferecidas nas campanhas. Depois de onze anos, recomendam-se apenas reforços, para os que já têm o esquema vacinal completo. Deste modo, a probabilidade de desenvolver eventos adversos é, de fato, maior entre os menores de um ano.

Ao serem analisadas as intervenções dos profissionais frente aos eventos em estudo, verificou-se que um percentual significativo ainda adota condutas em desacordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. Neste sentido, aproximadamente 20% delas foram classificadas como inadequadas, e dentre elas a principal foi a substituição desnecessária de vacina. Os eventos pós-vacinais leves e a maioria dos moderados, não se constituem em motivos de contra-indicação ou substituição^(17,18).

Com relação à evolução dos casos, observou-se que à exceção de um, todos foram curados sem seqüela, muitos dos quais, espontaneamente, o que demonstra que há uma grande parte de eventos adversos com evolução autolimitada e recuperação completa, não devendo, portanto, constituírem-se em contra-indicação para doses posteriores.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a administração dos imunobiológicos produza alguns eventos adversos, as doenças contra as quais protegem, causam complicações bem mais sérias, evidenciando sua vantajosa relação custo-benefício. Considera-se, pois, um risco necessário usar as vacinas na prevenção das doenças.

Os eventos que ganharam destaque neste estudo foram: febre, episódio hipotônico hiporresponsivo, irritabilidade e manifestações locais moderadas; os quais tiveram, na sua maioria (98,6%), fechamento resultando em cura sem seqüelas, o que comprova que as condutas de contra-indicação de doses subsequentes, frente aos eventos que comumente aparecem, são desnecessárias, devendo serem reservadas apenas para a ocorrência de eventos graves. Deve-se ainda considerar que a contra-indicação de um imunobiológico e, por conseguinte, diminuição na cobertura vacinal, pode levar ao adoecimento de indivíduos não imunizados, apresentando risco para o restante da sociedade, na medida em que os tornam suscetíveis.

A vacina tetravalente foi a que mais produziu eventos adversos, seguida da BCG e da DTP. No caso da tetravalente e da DTP, já se esperava tal resultado, considerando-se que o adjuvante utilizado na sua produção (hidróxido de alumínio) causa certa reatogenicidade. Com relação ao BCG, chama-se a atenção ao fato de que a técnica de vacinação tem um peso muito grande nos eventos adversos.

Algumas condutas que vêm sendo adotadas pelos profissionais de saúde frente aos EAPVs, são inadequadas, mostrando que os profissionais ainda necessitam de capacitação específica nesta área, para a partir daí passarem a adotar as condutas padronizadas pelo PNI.

Ressalta-se que, o uso de cautela é imprescindível antes de se contra-indicar qualquer imunobiológico, em virtude do aparecimento de algum evento em dose anterior, pois, em primeiro lugar, muitos deles não têm associação causal com a vacina recebida e depois, a maioria dos eventos ocorridos não se constitui em contra-indicações para as doses subsequentes, sendo de fundamental importância para os profissionais de saúde, conhecer as manifestações que contra-indicam o prosseguimento do esquema vacinal, para qualquer vacina.

Em relação à faixa etária, observou-se o maior número de eventos adversos nos menores de um ano, por esta fase coincidir com o período em que a criança recebe o maior número de imunobiológicos, além de ser uma fase de imaturidade imunológica em que muitos processos infecciosos, dentre outros, são confundidos com eventos adversos pós-vacinais.

Ao considerar a relevância dos eventos adversos pós-vacinais, entende-

se que é premente a necessidade de capacitação dos profissionais da área da saúde, em vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinais, especialmente daqueles que estão atuando na rede de serviços de saúde pública, sobretudo no âmbito ambulatorial, para que se tornem capazes de

prestar um atendimento adequado aos casos. Para tanto, também será necessária a implementação de um processo contínuo e sistemático de monitoramento desses eventos, uma vez que constituem o principal instrumento para controle da segurança das vacinas.

REFERÊNCIAS

1. Brito GS. Eventos adversos e segurança das vacinas. In: Farhat CK. *Imunizações: Fundamentos e Prática*. 4ª. ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2000 p.43-65.
2. Martins RM, Maia MLS. Eventos adversos pós-vacinais e resposta social. *Hist Cienc Saúde - Manguinhos* 2003;10(2):807-25.
3. Ministério da Saúde (BR). *Manual de Vigilância Epidemiológica dos Eventos Adversos Pós-Vacinação*. Brasília (DF): MS; 2006.
4. CDC. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45(12):1-35.
5. Ministério da Saúde (BR). *Programa Nacional de Imunizações 30 anos*. Brasília (DF): MS; 2003.
6. Ministério da Saúde (BR). *Programa Nacional de Imunizações. Manual de Normas de Vacinação*. Brasília (DF): MS; 2001.
7. Brito G, Sato HK. Eventos adversos pós-vacinais. A prevenção e o controle. Um radar sobre nossas crianças. *Imunizações* 1997;1(1):15-20.
8. Bloch KV, Coutinho ESF. Fundamentos da pesquisa epidemiológica. In: Medronho RA. *Epidemiologia*. São Paulo (SP): Atheneu; 2003 p.107-13.
9. Jesus DM, Bastos M A, Carvalho EC. Estudo dos eventos adversos provocados pela vacina tetravalente. *Rev Enfermagem UERJ* 2004;12(3):299-305.
10. Comitê de Doenças Infecciosas da American Academy of Pediatrics. *Inmunización activa y pasiva*. In: *Red book enfermedades infecciosas en Pediatría*. 23ª ed. Washington (DC): American Academy of Pediatrics; 1996.
11. Silva LJ. Vacinação: segurança de imunobiológicos e direitos do cidadão. *Rev Saúde Pública* 1996;30(4):297-8.
12. Stefano F, Vestraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504-9.
13. Freitas FRM. *Vigilância de eventos adversos pós-vacinas DPT e preditores de gravidade: Estado de São Paulo, 1984-2001 (tese)*. São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 2005.
14. Bricks LF. Vacina contra a coqueluche: atualização. *Rev Pediatría* 1996;5(1):5-9.
15. Bricks LF. Vacina BCG: via percutânea ou intradérmica? *J Pediatría* 2004;80(2):93-8.
16. Araújo TME. *Vacinação infantil: conhecimentos atitudes e praticas da população da área norte/centro de Teresina – PI (tese)*. Rio de Janeiro (RJ): Escola de Enfermagem Anna Nery, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.
17. Aranda CMSS. Oportunidades perdidas de vacinação. In: Farhat CK. *Imunizações fundamentos e práticas*. 4ª.ed. São Paulo (sp): Atheneu; 2000. p.93-98.
18. Kimmel SR. Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Family Physician* 2003;66(2):113-20.